

TERAPIA

NUMER SPECJALNY, CZERWIEC 2012

PSYCHIATRIA

Prof. dr hab. n. med. Bartosz Łoza

**Jak szybko działają leki
przeciwdepresyjne?
Jak szybko działa escitalopram?**

Jak szybko działają leki przeciwdepresyjne?

Jak szybko działa escitalopram?

How fast are antidepressants? How fast is escitalopram?

Summary

The most conventional view suggests that clinical effects of the antidepressive treatment, with SSRIs or SNRIs, take 2–3 weeks or even more to become evident for patients and psychiatrists. Antidepressants can modulate neural plasticity only in long-term treatment pattern. It was proved, for example, that up-regulation of the 3,5-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) system can be induced by chronic but not short antidepressant administration. On the other hand, there are many studies, where the drug response is delayed only one week or even less. The question of more rapid onset of antidepressive treatment leads to never-ending debate what is the origin of those differences. Some effects may result from a typical RCTs' design, with weekly repeated assessments. Some differences can be attributed to nonspecific effects, including the placebo effect. What is the most interesting, there are also studies that describe some specific, rapid-onset antidepressants, what can be also the case of escitalopram. Escitalopram efficacy can be identified as early as after one week, what is probably mediated by synaptic plasticity in selective brain areas.

Keywords: escitalopram, onset of action, efficacy, antidepressant, depression.

Słowa kluczowe: escitalopram, początek działania, skuteczność, lek przeciwdepresyjny, depresja.

Prof. dr hab. n. med. Bartosz Łoza

Kliniki Psychiatrii WUM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bartosz Łoza

Temat szybkości działania leków przeciwdepresyjnych należy do najważniejszych i najstarszych kwestii w psychofarmakoterapii zaburzeń depresyjnych. Podkreślane jest znaczenie tej problematyki w praktyce psychiatrycznej. Opóźnienie terapii przeciwdepresyjnej jest niebezpieczne z wielu powodów (1,2,3):

- przedłuża ostrą fazę choroby, powodując wyczerpanie zasobów własnych pacjenta i dalszą deteriorację jego społeczno-zawodowych podstaw funkcjonowania;
- zwiększa zagrożenie samobójcze, do którego mogą się dodatkowo przyczyniać niektóre objawy uboczne zapoczątkowanego leczenia, przy czym szczególne ryzyko dotyczy pierwszego tygodnia terapii;
- zwiększa ryzyko przerwania leczenia;
- zwiększa ryzyko ze strony towarzyszących chorób somatycznych;
- zwiększa koszty bezpośrednio i pośrednio – od kosztów obniżonej produktywności do kosztów ochrony zdrowia.

Szybsze działanie leków przeciwdepresyjnych jest jednym z najsilniejszych predyktorów wczesnej poprawy (np. w zakresie zachowań samobójczych), jak i końcowej skuteczności terapii (1,4). Co jednak wyznacza „początek działania” leku przeciwdepresyjnego i jakie tempo poprawy klinicznej uznamy za „szybkie”?

Badania nad szybkością działania leków są nierzadko zastępowane słabo udokumentowanymi przekonaniem lub są wręcz składnikiem pewnej „mitologii klinicznej”. Przekonania te w swojej najbardziej skrajnej formie wyrażają się twierdzeniem o niezwłocznym początku działania, a równocześnie konkurują paradoksalnie ze stwierdzeniem, iż skuteczność antydepresantów należy oceniać po 4, 6 lub 8 tygodniach leczenia. Źródłem tych skrajnych poglądów jest przede wszystkim brak odpowiednich danych klinicznych. Na przykład wiadomo, że większość badań klinicznych (rejestracyjnych) nie przekracza 8 tygodni, więc pojawia się dowolność rozważań o tym, co występuje „poza horyzontem” 8 tygodni. Skądinąd postulat oczekiwania dwóch miesięcy na rezultat leczenia jest dyskusyjny, zbliża się bowiem do punktu samoistnej poprawy. Z kolei postulat „niezwłocznej” poprawy wymaga badań częstszych niż co tydzień, czyli inaczej, niż jest to realizowane w standardowych pracach klinicznych. W praktyce, opublikowane dane umożliwiają metaanalizy popraw, które wystąpiły nie wcześniej, niż po 1. tygodniu leczenia.

Wczesna odpowiedź na lek jest trudna w ocenie, dokonuje się w jakiejś części intuicyjnie, dzięki gotowości poznawczej na zmiany i doświadczeniu terapeutycznemu. Sztynna metodologia badań klinicznych jest w tym zakresie mało czuła. Same warunki włączania pacjentów, w klasycznych badaniach dopuszczają zaledwie jednego pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi na siedmiu pacjentów „rzeczywistych” (5), co oznacza, że indywidualne spostrzeżenia w ramach „realnej praktyki” są może trudne do potwierdzenia, ale też nie należy ich z góry odrzucać.

Ważnym odniesieniem dla prognozy szybkości efektu przeciwdepresyjnego są wyniki leczenia zaburzeń depresyjnych za pomocą elektrowstrząsów. Można oczekiwać, iż po pierwszym tygodniu leczenia (3 razy w tygodniu elektrowstrząsy) poprawa wyniesie w grupie średnio 30% całkowitej redukcji w skali Hamiltona i 60% redukcji po dwóch tygodniach (6). Znamienne, że już pierwszy zabieg umożliwia 24,3% tej redukcji. Jednocześnie 15% pacjentów („znacząca klinicznie mniejszość”) osiąga istotną poprawę dopiero po 9–12 zabiegach, przy czym dalsza poprawa – po uzyskaniu korzystnych wyników w trakcie sześciu zabiegów – jest prognostycznie niemal absolutnie

pewna. Abstrahując od ilościowej skali ujawnionej poprawy, podstawową wartością tego badania jest dowód, iż szybka, ujawniająca się po tygodniu poprawa jest realnym celem leczenia biologicznego. Podobne tempo poprawy możliwe jest także w farmakoterapii depresji. W dużej metaanalizie (7) wykazano, że do zróżnicowania efektów działania leków przeciwdepresyjnych i placebo dochodzi w ciągu pierwszych 5 dni, a maksymalne zróżnicowanie jest stwierdzane ok. 14. dnia leczenia.

Szybko działające leki przeciwdepresyjne

Próby różnicowania leków przeciwdepresyjnych, w zależności od szybkości działania, są znane od lat. Praktycznie, każdy nowy lek był analizowany pod tym kątem. Dziś już zapomniany termin „tachytymoleptyki” odnoszono do tych trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, które dysponując przeważającym mechanizmem katecholaminergicznym, miałyby zwiększać aktywność pacjentów już w pierwszym tygodniu (np. desipramina, nortryptylina, protryptylina). Zbyt „katecholaminergiczny” mechanizm działania prowadził jednak do niepokoju psychoruchowego i lęku, a w rezultacie do rezygnacji z leczenia. Z kolei amineptyna, oddziałując dopaminergicznie, miała intensywniej i szybciej zwiększać napęd i podnosić nastrój. Lek wycofano jednak ze względu na ryzyko uzależnienia. Najdłuższe nadzieje wiązano z IMAO (inhibitorami monoaminooksydazy), zarówno tymi najstarszymi, nieodwracalnymi, sprzed 60 lat, jak i nowszymi, bezpieczniejszymi jak moklobemid czy brofaromina. Postulowany wzrost szybkości działania większości z tych leków nie miał na poparcie tych też odpowiednich badań – biorąc pod uwagę współczesne standardy. Desipramina, w odpowiednio zaprojektowanych warunkach eksperymentalnych, nie oferuje żadnego „przyspieszenia” działania przeciwdepresyjnego (8), a najlepiej przebadany IMAO – moklobemid – nie różni się dynamiką popraw od innych, porównywanych z nim leków (7).

Od ok. 10 lat, wśród „szybko działających” leków przeciwdepresyjnych, wymienia się z reguły te same środki. W 2001 r. zaliczano tu: citalopram, wenlafaksynę i mirtazapinę (2), a w 2008: escitalopram, wenlafaksynę, mirtazapinę i duloksetynę (5). W tej drugiej z cytowanych prac wskazano, że spośród leków przeciwdepresyjnych szybkie działanie szczególnie prawdopodobne jest w wypadku escitalopramu, zastrzegając równocześnie, że wnioski opierają się na analizach wtórnych (szybkość działania nie była celem pierwotnym źródłowych badań). W wypadku wszystkich tych leków, istotnie szybsze działanie kliniczne wykazano w okresie pierwszych dwóch tygodni leczenia, porównując je z placebo lub z innymi substancjami czynnymi. To, co je łączy, to z reguły złożony mechanizm działań farmakologicznych.

Podstawy farmakologiczne szybkiego działania leków przeciwdepresyjnych

Leki przeciwdepresyjne łatwo penetrują do wnętrza OUN (4). Żadne opóźnienie efektów klinicznych nie wynika więc z przyczyn farmakokinetycznych. Na dalszych

etapach ich działanie pozostaje jednak już tylko hipotezytyczne. Nawet fundamentalny efekt hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny nie jest pewny, co pokazuje przykład tianeptyny (zwiększającej wychwyt zwrotny serotoniny) oraz alternatywne hipotezy działania oparte na koncepcjach neuroplastycznych (9). Próby prostego, pokarmowego uzupełniania serotoniny w OUN, w formie diety z tryptofanem nie powiodły się (4).

- Najpopularniejszym z wytłumaczeń szybkiego działania leków przeciwdepresyjnych jest ich „podwójny mechanizm” (*dual action*), przez co z reguły rozumie się równoczesne oddziaływanie na układ serotoninergericzny i noradrenergiczny. Klasycznym przykładem, a wręcz symbolem tej hipotezy stała się wenlafaksyna. Jednak w istocie bardzo wiele leków przeciwdepresyjnych, tych historycznych i dostępnych obecnie, działa bardzo podobnie do wenlafaksyny. Trudno też byłoby uznać, że szybkość działania pozostałych przedstawicieli grupy SNRI (milnacipran, duloksetyna) specjalnie odbiega od wenlafaksyny (5,10). Legendzie „podwójnego mechanizmu” wenlafaksyny nie zaszkodziły nawet kolejne porównania z innymi lekami, które nie potwierdziły jej szybszego efektu terapeutycznego (4). Z kolei wskazuje się, że użycie kilku mechanizmów działania może mieć „sumujące” znaczenie, gdyż i tak chodzi raczej o odległe, zlokalizowane w okolicach przedczołowych oddziaływania neuroplastyczne na receptory D1 (11).
- Inna, bardzo często dyskutowana koncepcja łączy szybkość działań klinicznych antydepresantów z ich aktywnością wobec **receptora serotoninowego 5-HT1A** (12). Koncepcja ta rozwinęła się następnie w próby augmentacji terapii SSRI za pomocą buspironu lub pindololu, a obecnie odżywa w mechanizmie nowego leku przeciwdepresyjnego – vilazodonu. Należy podkreślić, iż większość nadziei pokładanych w tym mechanizmie, np. poprzez augmentację pindololem (1), nie spełniła się i od czasu nieudanej, dwukrotnej próby rejestracji gepironu brak jest entuzjastów tej koncepcji.
- W ostatnich latach popularność zdobywa hipoteza „przyspieszenia” efektów leczenia przeciwdepresyjnego poprzez blokadę **receptora serotoninowego 5-HT2A** (13). Trudno powiedzieć, czy chodzi o aktywność własną tego receptora, czy „przekierowanie” aktywności serotoninowej na szlaki receptorów 5-HT1A (koncepcja jak wyżej). Niewątpliwie hipoteza ta najlepiej pasuje do mirtazapiny, znanej z szybkich efektów klinicznych. Zresztą aktywność mirtazapiny jest też wyjaśniana w oparciu o wymienioną koncepcję „podwójnego mechanizmu” działania, bowiem lek ten oddziałuje na bardzo liczne receptory i serotoninowe, i katecholaminowe. Hipoteza blokady receptora 5-HT2A w jeszcze większym stopniu uzasadnia powszechne współcześnie stosowanie połączeń leków przeciwdepresyjnych z neuroleptykami, np. w lekoopornych depresjach. W USA do takich połączeń zarejestrowano olanzapinę, kwetiapinę i aripiprazol.
- Szybki efekt (po 2 godzinach) poprawy nastroju, w wyniku podania jednorazowej dawki ketaminy, jest związany z układem glutaminowym (1). Ketamina jest antagonistą receptorów NMDA i tym samym zwiększa aktyw-

ność AMPA. Efekt może się wiązać ze wspomnianą już koncepcją oddziaływań na receptory D1 w okolicach przedczołowych (11). Oba układy kontrolują się wzajemnie. Co ciekawe, efekt ten utrzymuje się przez kolejne 2 tygodnie.

- Szybkie, obserwowane w pierwszym tygodniu terapii efekty działania agomelatyny, niedawno zarejestrowanego agonisty receptorów melatoninowych, łączą się z **normalizacją cykli dobowych** (14). Zachęca to do sięgania do wszelkich, także pozafarmakologicznych metod terapii, w celu normalizacji zjawisk chronobiologicznych. Skądinąd działanie przeciwstawne – depresja snu – daje efekt przeciwdepresyjny, ale nietrwały. Normalizacja za pomocą agomelatyny dotyczy całej osi podwzgórzowo-przysadkowej. Oś można także regulować, z szybkim (po kilku godzinach) efektem przeciwdepresyjnym, podając TRH (1); efekt jest jednak nietrwały.
- Szybkość działania **escitalopramu** jest łączona z kilkoma, zapewne uzupełniającymi się mechanizmami (15):
 - jest to **najbardziej wybiórczy** z selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny;
 - to wyselekcjonowany, lewoskrętny izomer, posiadający poprawiony – w stosunku do mieszaniny racemicznej izomerów – **profil bezpieczeństwa**, dzięki czemu potencjalne objawy uboczne nie ograniczają tempa i stopnia odpowiedzi klinicznej;
 - escitalopram jest też prezentowany jako lek o **podwójnym mechanizmie działania**, chociaż o jeszcze inny mechanizm w tym wypadku chodzi; oprócz wiązania się z transporterem serotoniny w miejscu typowym dla SSRI, escitalopram przyłącza się u podstawy transportera do tzw. miejsca allosterycznego, modyfikując kształt białka, co dodatkowo zwiększa hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny (16);
 - escitalopram **oddziałuje neuroplastycznie już w 7. dniu terapii** (poprzez BDNF, system kinaz i CREB), uaktywniając ośrodki istotne dla regulacji emocji, jak hipokamp i okolice przedczołowe (17); badania wskazują, że opóźnienie w działaniu leków przeciwdepresyjnych powstaje w okresie, w którym środki te indukują powstawanie BDNF; w przypadku eksperymentalnych infuzji BDNF do hipokampa u zwierząt, efekt „przeciwdepresyjny” jest szybki i utrzymuje się przez wiele dni (1);
 - **tylko izomer lewoskrętny** citalopramu, czyli escitalopram (a nie prawoskrętny R-citalopram), jest w stanie, systematycznie podawany, zainicjować poprzez białko G proces wzrostu aktywności cAMP i w konsekwencji uruchomić kaskadę zmian neuroplastycznych w OUN; warto zwrócić uwagę, że ten opis działania escitalopramu nie zawiera odwołania do farmakologicznych wpływów na mechanizmy serotoninowe (9).

Jak już wcześniej prezentowano, szybkie działanie terapeutyczne w zaburzeniach depresyjnych można też uzyskać za pomocą elektrowstrząsów, czasem łącząc to działanie z farmakoterapią, a także przy użyciu innych instrumentalnych i eksperymentalnych metod (stymulacje polem magnetycznym, głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwu błędnego).

Początek działania leków przeciwdepresyjnych jako kwestia metodologiczna

Wielokrotnie podchodzono do kwestii szybkości początku działania antydepresantów, jako do kwestii bardziej metodologicznej, niż klinicznej. Wskazywano na nierozwiązane, fundamentalne problemy badawcze, sięgające nawet istoty – potwierdzenia lub zaprzeczenia – szybkiego działania leków przeciwdepresyjnych (2). Część z autorów, konfrontując się z tym problemem, formułowała wręcz sceptyczny wniosek, iż nie można znaleźć wzorcowego podejścia badawczego (18).

- Jak już wskazano, standardowe badania kliniczne leków przeciwdepresyjnych realizowane są niemal zawsze ze sztywnym, **tygodniowym schematem badań kontrolnych**. W rezultacie występuje niedobór danych pozwalających na wgląd i metaanalizę wyników klinicznych poniżej 7. dnia leczenia antydepresantami (19).
- W jednej ze starszych prac (7), kumulując kilka leków i badań (amitryptylina, oksaprotolina, imipramina, moklobemid, placebo), ustalono, że **kliniczny początek działania leków przeciwdepresyjnych mieści się przeciętnie w pierwszych dwóch tygodniach** (początek zdefiniowany jako 20% redukcji zaburzeń). Pacjenci, którzy uzyskali uchwytłą klinicznie poprawę w pierwszych dwóch tygodniach, reprezentowali 70% osób, u których nastąpiła satysfakcjonująca poprawa (50% redukcji zaburzeń). Pierwsze dwa tygodnie nie tylko więc zawierają w sobie początek działania leków przeciwdepresyjnych, ale też decydują rokowniczo.
- Podstawowa jest kwestia źródła oceny. **Ocena obiektywna** dokonywana przez lekarzy jest znacząco odmienna od „opóźnionej” **oceny subiektywnej** według pacjentów (7). Znaczenie tej niezgodności jest nawet większe od różnic w charakterystyce działania poszczególnych leków. Badając skalami do oceny zaburzeń depresyjnych, obiektywną – Hamiltona i subiektywną – Zungę, uzyskano po pierwszym tygodniu 2- lub 5-krotnie niższe wyniki poprawy za pomocą skali do oceny subiektywnej. Wyniki subiektywne i obiektywne zrównały się dopiero po 4 tygodniach. Jest z kolei znamienne, że subiektywna ocena osób przyjmujących placebo była przez cały czas zbliżona do oceny obiektywnej.
- Za główny problem metodologiczny wczesnej oceny terapii uważa się **efekt placebo**, maskujący działanie leków. Zwolennicy badań naturalistycznych „odwracają” jednak krytykę związaną z efektem placebo. Efekt ten miałby być najsilniejszy w badaniach przedrejestracyjnych, gdzie personel jest najbardziej zmotywowany do terapii. W rezultacie różnica w wynikach między lekiem czynnym a placebo staje się nieczytelna. Jednak w warunkach przeciętnych, rutynowych, efekt placebo słabnie, co powoduje, że w naturalistycznych terapiach można oczekiwać niezafalszowanych wyników farmakoterapii. Stąd uprawnione przekonanie wielu klinicystów o wczesnym początku działania wybranego leku.

Escitalopram: charakterystyka początku działania

Escitalopram od kilku lat zajmuje czołowe pozycje w metaanalizach skuteczności i tolerancji leków przeciwdepresyjnych (10,20). Podejmuje się prace w celu scharakteryzowania ilościowego i jakościowego tej przewagi oraz wyjaśnienia mechanizmów leżących u podstaw efektów klinicznych. Szybki początek leczenia escitalopramem jest traktowany jako fundament dla kumulujących się w czasie korzyści klinicznych.

W trakcie leczenia escitalopramem zaburzeń depresyjnych (tzw. dużej depresji), można uzyskać, w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (SSRI i duloksetyną), następujące rezultaty (20):

- większą redukcję zaburzeń – średnio o 1,13–1,73 punktów w skali MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*);
- większy udział popraw w grupie – średnio o 7–8,3%;
- większy udział remisji w grupie – średnio o 5,1–17,6%.

Metaanaliza dostępnych badań wykazała, że escitalopram umożliwia po tygodniu większą redukcję zaburzeń depresyjnych w porównaniu z innymi SSRI lub wenlafaksyną o przedłużonym działaniu (21). Przy pomiarze skalą MADRS, średnia redukcja ilościowa wynosi dla escitalopramu –3,9 pkt, a dla pozostałych antydepresantów –3,4 pkt, co pozostaje istotnie statystycznie ($p < 0,029$). Chociaż ilościowo wydaje się to niewiele, jednak biorąc pod uwagę, że jest to różnica ujawniona już w 1. tygodniu, rokuje to silnie na zróżnicowanie wyników w kolejnych tygodniach na korzyść escitalopramu. W cytowanej metaanalizie, podobnie do wyników MADRS, były zróżnicowane wyniki innych skal klinicznych (21).

Spośród najważniejszych prac badawczych, przytoczyć należy porównanie 155 pacjentów przyjmujących escitalopram (10 mg/dobę) lub placebo ($N = 154$) (22). Znacząca poprawa ujawniła się już po pierwszym tygodniu i utrzymywała przez następne tygodnie. W analizie LOCF stwierdzono 2,7 pkt różnicy ($p < 0,002$) w skali MADRS. W tym samym czasie citalopram ($N = 160$; 20 mg/dobę) nie osiągnął statystycznego zróżnicowania z placebo.

Istnieje niewiele porównań „head-to-head” z udziałem escitalopramu. Niestety, większość z nich była konstruowana w oparciu o ściśle określone wymogi (najczęściej rejestracyjne). Stąd paradoksalnie, badania te nie wnoszą więcej, niż metaanalizy i prace oparte na agregacji wyników.

W badaniu opartym na założeniu bycia „nie gorszym” statystycznie w szybkości uzyskania poprawy, duloksetyna i escitalopram osiągnęły nieróżniący się statystycznie rezultat prawdopodobnej poprawy (–20% w skali Hamiltona; poprawy odpowiednio u: 42,6% i 35,2% pacjentów) w drugim tygodniu terapii (dawki odpowiednio: 60 mg/dobę i 10 mg/dobę). Jednak istotną poprawę obserwowano w wypadku obu leków już w pierwszym tygodniu, oceniając za pomocą skali Maiera (6-punktowej, skróconej wersji skali Hamiltona), w porównaniu z placebo (23).

Ze zrozumiałych względów, zaciekawienie budzą porównania escitalopramu z citalopramem. W większości badań wykazano przynajmniej tendencję do przewagi skuteczności escitalopramu nad citalopramem (19). Statystyczna przewaga (poprawa kliniczna) różnicuje się istotnie statystycznie w 8. tygodniu w badaniach klinicznych (19). Z kolei w bada-

niach przedklinicznych na zwierzętach uzyskano wyniki potwierdzające, że escitalopram powoduje szybsze efekty farmakologiczne (w pierwszym tygodniu) w porównaniu z citalopramem (22). Odpowiednie badanie kliniczne przyniosło jednak tylko częściowe potwierdzenie tych danych; escitalopram istotnie zróżnicował się od placebo już po pierwszym tygodniu, natomiast citalopram nie osiągnął analogicznego zróżnicowania statystycznego z placebo, chociaż pomiędzy lekami nie ujawniono statystycznych różnic (22).

Analizując kwestie chronobiologii, warto odnieść się do ciekawej kwestii rokowniczej ustalonej w grupie osób z podwójną diagnozą – zaburzeniami depresyjnymi współistniejącymi z uzależnieniem od alkoholu. Lekooporność na escitalopram wiązała się z bardzo wczesnym początkiem pierwszego epizodu depresyjnego (średni wiek 14 lat), natomiast osiągnięcie remisji – z późniejszym wiekiem pierwszego epizodu depresyjnego (średni wiek 32 lata) (24). Pozostaje to w zgodzie z generalnie najlepszą skutecznością farmakoterapii depresji wśród pacjentów w średnim wieku.

Jedną ze szczegółowych, ale interesujących kwestii jest struktura poprawy w terapii depresji – kolejność ustępowania pojedynczych objawów lub grup objawów. Część autorów, trochę dla potrzeb głoszonych przez siebie teorii, twierdzi, że składniki zespołu depresyjnego zachowują się homogenicznie w leczeniu (11). Inni wskazują, że **objawy somatyczne** ustępują jako pierwsze, a zaburzenia nastroju i w następnej kolejności – **zaburzenia poznawcze** – z opóźnieniem (1). Postulaty, by depresja ustępowała jak migrena czy astma w ciągu kilku godzin (1), wydają się nieprawdopodobne, ponieważ szereg depresyjnych sądów poznawczych wymaga do zmiany czasu stopniowej pracy wglądowej.

W tym kontekście ciekawa jest praca na temat kolejności odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu escitalopramu (25). W tej dużej metaanalizie, uwzględniającej 5 innych badań, ustalono następującą strukturę poprawy klinicznej:

- objawy ustępujące w 1. tygodniu – siedem objawów skali MADRS: obiektywny smutek, deklarowany smutek, wewnętrzne napięcie, trudności w koncentracji, niezdolność od przeżywania uczuć, myśli pesymistyczne, myśli samobójcze; w większości są to podstawowe objawy depresji;
- poprawa w 6.–8. tygodniu – trzy objawy: zaburzenia snu, zaburzenia apetytu, poczucie zmęczenia.

Jednocześnie, dynamika poprawy wskazuje, że osoby, które uzyskują postęp terapii w ciągu pierwszych 2 tygodni (redukcja zaburzeń o co najmniej 20%), aż w 63% mają szansę na remisję po 8 tygodniach leczenia (25).

Podsumowanie

Escitalopram pozostaje współcześnie liderem dwóch najważniejszych wskaźników leczenia przeciwdepresyjnego: skuteczności i bezpieczeństwa (10,20). Szczególnym wkładem w całkowitą, końcową skuteczność escitalopramu jest szybkość jego działania. Początek poprawy można zaobserwować już z końcem pierwszego tygodnia leczenia. Efekt ten można tłumaczyć zarówno unikalnymi mechanizmami receptorowymi, jak i wykazanymi w badaniach eksperymentalnych wczesnymi efektami neuroplastycznymi.

Piśmiennictwo:

1. Machado-Vieira R., Salvadore G., Luckenbaugh D.A. i wsp.: Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008, 69 (6): 946–958.
2. Stahl S.M., Nierenberg A.A., Gorman J.M.: Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (suppl 4): 17–23.
3. Culpepper L.: Early onset of antidepressant action: impact of primary care. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (suppl 4): 4–6.
4. Blier P.: Possible neurobiological mechanisms underlying faster onset of antidepressant action. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (suppl 4): 7–11.
5. Gourion D.: Antidepressants and their onset of action: a major clinical, methodological and prognostical issue. *Encephale* 2008, 34 (1): 73–81.
6. Segman R.H., Shapira B., Gorfine M. i wsp.: Onset and time course of antidepressant action: psychopharmacological implications of a controlled trial of electroconvulsive therapy. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, 119 (4): 440–448.
7. Stassen H.H., Angst J., Delini-Stula A.: Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of recent results. *Eur Psychiatry* 1997, 12: 166–176.
8. Dremencov E., Gispan-Herman I., Rosenstein M. i wsp.: The serotonin-dopamine interaction is critical for fast-onset action of antidepressant treatment: in vivo studies in an animal model of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004, 28 (1): 141–147.
9. Zhang L., Rasenick M.M.: Chronic treatment with escitalopram but not R-citalopram translocates Galpha(s) from lipid raft domains and potentiates adenylyl cyclase: a 5-hydroxytryptamine transporter-independent action of this antidepressant compound. *J Pharmacol Exp Ther* 2010, 332 (3): 977–984.
10. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. i wsp.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009, 373: 746–758.
11. Lavergne F., Jay T.M.: A new strategy for antidepressant prescription. *Front Neurosci* 2010, 4: 192.
12. Artigas F.: Limitations to enhancing the speed of onset of antidepressants – are rapid action antidepressants possible? *Hum Psychopharmacol* 2001, 16 (1): 29–36.
13. Pandey D.K., Mahesh R., Kumar A.A. i wsp.: A novel 5-HT(2A) receptor antagonist exhibits antidepressant-like effects in a battery of rodent behavioural assays: approaching early-onset antidepressants. *Pharmacol Biochem Behav* 2010, 94 (3): 363–373.
14. Lam R.W.: The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol* 2010, 24 (suppl 2): 27–30.
15. Łoza B.: Escitalopram: odkrycie leku i jego rozwój. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2011, 3 (1): 5–12.
16. Sánchez C., Bógesó K.P., Ebert B. i wsp.: Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* 2004, 174 (2): 163–176.
17. Alboni S., Benatti C., Capone G. i wsp.: Time-dependent effects of escitalopram on brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neuroplasticity related targets in the central nervous system of rats. *Eur J Pharmacol* 2010, 643 (2?3): 180–187.
18. Müller H., Möller H.J.: Methodological problems in the estimation of the onset of the antidepressant effect. *J Affect Disord* 1998, 48 (1): 15–23.
19. Trkulja V.: Is escitalopram really relevantly superior to citalopram in treatment of major depressive disorder? A meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Croat Med J* 2010, 51: 61–73.
20. Ali M.K., Lam R.W.: Comparative efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011, 7: 39–49.
21. Kasper S., Spadone C., Verpillat P. i wsp.: Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2006, 21 (2): 105–110.
22. Montgomery S.A., Loft C., Sanchez E. i wsp.: Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol* 2001, 88 (5): 282–286.
23. Nierenberg A.A., Greist J.H., Mallinckrodt C.H. i wsp.: Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007, 23 (2): 401–416.
24. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Lahti J. i wsp.: Age at onset of first depressive episode as a predictor for escitalopram treatment of major depression comorbid with alcohol dependence. *Psychiatry Res* 2009, 167 (1?2): 115–122.
25. Wade A., Andersen H.F.: The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Current Med Res Opinions* 2006, 22 (11): 2101–2110.

TERAPIA

Rada Naukowa

Przewodniczący:

- prof. dr hab. n. med. Tadeusz Tołłoczko**
Prof. dr hab. n. med. Witold Bartnik
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Borkowski
Prof. dr hab. Lidia Brydak
Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan
Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Janczewski
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz
Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Kęćik
Prof. dr hab. n. med. Ida Kinalska
Prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski
Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa
Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz
Prof. dr hab. n. med. Longin Marianowski
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski
Prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko
Prof. dr hab. n. med. Irena Zimmermann-Górska

Redakcja

- Redaktor naczelny:** prof. dr hab. n. med. Tadeusz Tołłoczko
Redaktor tematyczny: prof. dr hab. n. med. Bartosz Łoza
Dyrektor ds. publikacji: Barbara Milczarek, tel. 22 335 97 43
Z-ca dyrektora ds. publikacji: Anna Harazińska, tel. 22 335 97 40
Sekretarz redakcji: Anna Bogdańska, tel. 22 335 97 44
Skład i łamanie: Teresa Olszewska, tel. 22 335 97 16

Wydawca

- WARSAW VOICE S. A.
Prezes: Andrzej Jonas
Dyrektor Generalny: Juliusz Kłosowski
Dyrektor ds. produkcji: Stanisław Mazur

Adres redakcji:

- ul. Księcia Janusza 64, 01-452 Warszawa
tel. 22 335 97 43, 335 97 44
fax 22 335 97 50, 335 97 10
e-mail: terapia@warsawvoice.pl
http://www.terapia.com.pl

Kolportaż i prenumerata:

- Anna Mazurek, tel. 22 335 97 22, 25
 e-mail: distribution@warsawvoice.pl
Ogłoszenia: tel. 22 335 97 32, 335 97 43

Druk

- Drukarnia „Print”, ul. Ołówkowa 6, 05-800 Pruszków

elicea®

5/10/20 mg
tabletki powlekane

escitalopram

Pewny krok w stronę światła

Escitalopram np.: Elicea® -
szybciej i skuteczniej
w walce z depresją i lękiem (1-3)

Literatura: 1. Rybakowski J, Borkowska A: Escitalopram – druga generacja inhibitorów transportera serotoniny? *Psychiatria Polska* 2004;37: 227-239. 2. Von Moltke L, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, Granda BW, Harmatz JS, Shader RI. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab. Disposition* 2001;29: 3. Lepola UM, Loft H, Reines EH: Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003.

Pełna Charakterystyka Produktu Leczniczego znajduje się na str. 2.

 KRKA

Nasze nowatorstwo i wiedza służą zdrowiu. Zdecydowanie, wytrwałość i doświadczenie prowadzą nas do jednego celu - tworzenia skutecznych i bezpiecznych produktów o wysokiej jakości.